

**University of Groningen**

## **Chronic abdominal pain, fatigue and inflammatory bowel disease in children**

Van de Vijver, Els

DOI:  
[10.33612/diss.147541085](https://doi.org/10.33612/diss.147541085)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*  
Van de Vijver, E. (2020). *Chronic abdominal pain, fatigue and inflammatory bowel disease in children*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.  
<https://doi.org/10.33612/diss.147541085>

### **Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### **Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# CHAPTER 7

GENERAL DISCUSSION AND FUTURE PERSPECTIVES.

This dissertation addresses two particular knowledge gaps out of the many that exist in paediatric inflammatory bowel disease (IBD).

In the first part of this thesis, we evaluated diagnostic strategies to assess whether gastrointestinal complaints are due to IBD, for appropriate triage for endoscopic evaluation. In the second part, we quantified and characterised fatigue in IBD. In this chapter, we will discuss the main results and their clinical implications.

### **PART I - Triage for endoscopy**

In our effort to develop an appropriate strategy whether or not endoscopy is indicated to evaluate IBD in a child with abdominal complaints, we first evaluated faecal calprotectin (FC) as an isolated triage test. In **Chapter 2** we described a cohort of 117 children with chronic diarrhoea and nonspecific abdominal pain. The treating physicians had to base their decision whether or not to perform endoscopy on the standard practice of that time: a combination of signs, symptoms and blood results. Without the knowledge of the FC result, 62% of the patients that were selected for endoscopy were diagnosed with IBD. If they would have based the selection for endoscopy on the combination of raised FC levels (i.e.  $>50 \mu\text{g/g}$ ) and negative stool cultures, the yield of ileocolonoscopy towards diagnosing IBD would have improved to 78%, without missing any IBD patient. At the same time, FC levels below this cut-off point would have prevented a considerable proportion of patients being subjected to an endoscopic procedure that would not have led to the diagnosis of IBD, and, arguably, could then even have been labelled 'futile'. Even though adding FC results to the decision strategy improved the diagnostic yield compared to the standard diagnostic strategy of that time, still 22% of the patients would have been subjected to an IBD-negative ileocolonoscopy.

In **Chapter 3** we evaluated whether another faecal biomarker for mucosal inflammation, calgranulin-C, is better than FC in predicting IBD in children and teenagers. When predefined test thresholds were used ( $50 \mu\text{g/g}$  for FC and  $0.75 \mu\text{g/g}$  for calgranulin-C), the diagnostic accuracy of calgranulin-C indeed appeared to be better. However, when receiver-operator characteristic (ROC) curves were used to identify the optimal test threshold for each test separately, what appeared to be  $400 \mu\text{g/g}$  for FC and  $0.75 \mu\text{g/g}$  for calgranulin-C, the superiority of calgranulin-C relative to FC disappeared. We therefore

concluded that the diagnostic accuracy of the calgranulin-C test was not superior to the FC test.

The cohort evaluated in Chapter 2 included patients with rectal blood loss and perianal disease. These red flag symptoms provide sufficient reasons for immediate endoscopic evaluation to obviate the need for additional diagnostic testing. Inclusion of these patients increases the pre-test probability and causes an overestimation of the discriminating power of FC relative to the practical situation, where a test seems particularly useful to discriminate between those with IBD and those with functional abdominal pain. Children and teenagers presenting with *non-bloody* diarrhoea and abdominal pain, in other words without red flag symptoms, are a spectrum of patients more commonly seen in general paediatric practice. These patients constitute the most challenging group to discriminate IBD from Irritable Bowel Syndrome (IBS) because the pre-test probability for IBD is low. Previously published meta-analyses pooled studies which included patients with red flag symptoms and may have exaggerated the diagnostic accuracy of FC to diagnose IBD.

We therefore set out to determine the optimal test strategy in patients without red flag symptoms (**Chapter 4**). This time we used a FC threshold of 250 µg/g, which was, according to new insights, (1) considered to be the optimal cut-off point to discriminate IBD from functional abdominal disorders.

We compared four diagnostic strategies to predict the need of endoscopy based on (A) symptoms alone, (B) symptoms + blood markers, (C) symptoms + faecal calprotectin, and (D) symptoms + blood markers + faecal calprotectin. Triaging with strategy C resulted in 20 of 100 patients undergoing endoscopy, and triaging with strategy D further limited this number to 14 of 100 patients. Eleven out of 14 had IBD and three did not have IBD. No IBD-affected child was missed.

### Clinical Implications

Our search for the optimal diagnostic approach to triage paediatric patients with gastrointestinal complaints and absence of red flags for endoscopy culminated in a combination of meticulous history taking with measuring C-reactive protein in blood and calprotectin in stool (**Chapter 4**). This strategy provides an easy and effective way to correctly selecting those who appeared to have IBD. Clinical practitioners can be

reassured that in patients with a low CRP ( $\leq 10$  mg/L), normal haemoglobin and low FC ( $< 250$   $\mu\text{g/g}$ ), endoscopy can safely be avoided without missing a case of IBD. Effective therapeutic interventions in children with a negligible risk for IBD, e.g. gut-directed hypnotherapy, can be initiated without losing time on further diagnostics. Simultaneously, children with increased FC in combination with increased CRP, low haemoglobin, or both, who have a high risk for IBD, can have an endoscopic confirmation of this diagnosis sooner and consequently have an earlier start of appropriate treatment.

Omitting the diagnostic strategy that comprises the combination of CRP, haemoglobin and calprotectin in children with non-bloody diarrhoea and abdominal pain may cause considerable harm, such as linear growth impairment(2) and progressive bowel damage requiring surgery early after diagnosis.(3-5)

### **Tips for reliable faecal calprotectin results**

The reliability of the diagnostic strategy strongly depends on biological, pre-analytical and analytical factors influencing the FC test. Stool samples are relatively easy to obtain, but there are several obstacles in the trajectory from stool collection to analysis that can affect the test result. First, it is advisable to use the first bowel movement of the day to catch the highest possible concentration of calprotectin.(6) The faeces sample must not come into contact with toilet water as it may contain bleaches and disinfectants that may degrade calprotectin. Secondly, medication that is commonly prescribed in patients with abdominal pain, including non-steroidal anti-inflammatory drugs (e.g. aspirin or ibuprofen) and proton pump inhibitors, can increase FC.(7, 8) Ideally, these medications should be discontinued a week before stool collection. Thirdly, recent publications have shown that the protein calprotectin may be less stable at room temperature than previously thought.(6, 9, 10) Protein degradation can be delayed when the filled stool container is refrigerated until delivery at the laboratory. Unrefrigerated stool samples of children with vague gastrointestinal complaints that arrive with a delay exceeding 48 hours and with a FC result between 50 and 250  $\mu\text{g/g}$ , may falsely reassure doctors and patients because of degradation of initially increased FC levels and therefore require analysis of another fresh faecal sample.

**Comparison of FC test accuracy per manufacturer**

At present, most clinical practitioners have access to one or more faecal calprotectin tests, but these tests are neither standardized nor harmonized. We nevertheless feel that our findings can be extrapolated to settings with calprotectin tests from different manufacturers, as they fairly agree in the lower range (below 250  $\mu\text{g/g}$ ).<sup>(11)</sup> Above this cut-off point however, inter-assay variability is considerable. On the other hand, tests with a limited measuring range (say 50 to 300  $\mu\text{g/g}$ ) are considered unsuitable for triaging for endoscopy. In the absence of assay standardisation, more assay-specific cut-offs are needed.

**Cost efficiency**

Yang et al. performed a cost-effectiveness analysis comparing FC as triage for endoscopy with direct endoscopic evaluation alone in the United States.<sup>(12)</sup> They showed that cost-effectiveness of FC screening varied with the pre-test probability of IBD. Performing FC testing in all children was cost-effective when IBD prevalence was below 65%. The turning point, where direct endoscopic evaluation becomes more cost-effective is situated at an IBD prevalence of more than 80%.

We did not evaluate the cost-effectiveness of using a test combination of FC, CRP and haemoglobin. Since the publication of Yang et al. the price of a FC test has been reduced from €40 to €25, and the optimal cut-off point has increased from 50 to 250  $\mu\text{g/g}$ . Furthermore, the cost of endoscopic evaluation with biopsies in day care has increased in recent years. These trends likely make the cost-effectiveness of our triage strategy, including FC analysis, even more favorable.

**Applicability in the primary care setting**

Our test-strategy was evaluated in second- and third-line care settings, but not in primary care. In primary care, where IBD prevalence is low, an isolated positive FC result is rarely indicative of IBD, but an FC result below 50  $\mu\text{g/g}$  on the other hand, does rule out IBD.<sup>(13)</sup> The decision to refer children for endoscopy should therefore not be made at the general practitioner's level, but at the level of the paediatrician.

For this part of the thesis we conclude that the inclusion of the FC test in the triage for endoscopy allows to accurately select individuals with a high risk for IBD from a cohort of children with non-specific chronic intestinal complaints. Even in settings with high pre-test probability for IBD (i.e. prevalence > 70%), the optimal decision strategy based on symptoms, blood markers and faecal calprotectin continues to be beneficial. Paediatricians working at either secondary or tertiary care level can be reassured that this is a highly accurate and non-invasive approach to determine the likelihood of IBD.

### **PART II - Quality of life beyond clinical remission: fatigue in paediatric IBD**

Children with IBD often experience fatigue and consider it one of the most burdensome symptoms. Fatigue is common at times of active inflammation, but a considerable proportion of the children also experiences fatigue when their IBD is in remission. The rates of fatigue in paediatric IBD are comparable to rates observed in paediatric oncology patients (50-75%).<sup>(14)</sup> IBD-related fatigue negatively impacts the quality-of-life and daily activities, including school attendance and sports participation. Despite its frequent occurrence, fatigue has only been addressed in paediatric IBD literature only scarcely and not in considerable detail.

In **Chapter 5** we systematically reviewed existing literature to identify factors contributing to fatigue. In the absence of randomised controlled trials, we selected cross-sectional or case-control studies reporting on fatigue in paediatric patients with IBD. The selected studies varied in the methodology to quantify or measure fatigue. Several studies used self-reporting surveys or a combination of parent-proxy reports and self-reports; only one tried to measure decline in activity with a portable pedometer. While working on the literature review it became clear that fatigue should be regarded as a multidimensional phenomenon, characterised by biological, psychobehavioral and functional factors (**table 1**).

**Table 1 |** Identification of factors contributing to IBD-associated fatigue. Adult studies printed in grey

Predictors of fatigue	Effect on fatigue	
	Aggravation	Alleviation
<b>Biological factors</b>		
Disease activity	Compared to patients with quiescent disease, adolescents with active disease have impaired physical wellbeing and more trouble sleeping (15) IBD adolescents are more tired in case of active disease (16)	Effective induction and maintenance therapy
Medication	Use of corticosteroids, thiopurines, and anti-TNF agents are associated with more fatigue (17-19)	Anti-inflammatory management. (20, 21)
Haematological factors	Iron deficiency anaemia(22)	iron supplements or intravenous iron therapy
<b>Psychobehavioral factors</b>		
Family support	Family dysfunction (23)	Maternal positive affect (23)
Psychological factors	Depression and anxiety (24)	Mindfulness and relaxation (25) Cognitive behavioural therapy (25, 26)
<b>Functional factors</b>		
Physical activity	Impairment in motor functioning(27) Decreased physical exercise (28)	Physical training reduces fatigue in postoperative IBD patients(29)

In **Chapter 6** we assessed the relationship between biological and functional factors and IBD-associated fatigue. We evaluated haemoglobin, iron status, calprotectin (as marker of intestinal inflammation), disease-specific quality-of-life (with the IMPACT-III questionnaire) and physical fitness (by 6 minute walking distance, 6MWD) in children with quiescent, mild or moderate IBD. Using the PedsQL™ multidimensional fatigue scale, participating children with IBD were classified as fatigued or non-fatigued. We found no differences between the fatigued or non-fatigued groups in terms of haemoglobin concentration, faecal calprotectin, and ferritin concentration. The mean 6MWD in the cohort of paediatric IBD patients was 1 standard deviation below age-related healthy controls, but the mean 6MWD in the fatigued and non-fatigued IBD patients was not significantly different. The quality-of-life score was inversely related to fatigue: the more fatigued, the lower the quality-of-life score.



### **Future perspectives**

Despite the high impact of fatigue in paediatric IBD there has been very limited evidence on successful pharmacological or non-pharmacological interventions, neither in paediatric nor in adults studies.(25) Future research needs to make use of validated measures of fatigue, and interventions should have a measurable effect on these fatigue scores.

One of the few ongoing RCTs focusing on IBD-associated fatigue in children is the POPEYE-study (EudraCT number: 2012-005644-26). In this study, we compare the effect of intravenous iron supplementation to oral supplementation on recovery of physical activity, anaemia, subclinical inflammation, quality of life and fatigue. The primary outcome is the proportion of patients per group that show a 15% increase in 6MWD four weeks after the initiation of iron treatment.

Non-pharmacological treatments also warrant further investigation in the paediatric IBD population. Physical activity, mindfulness, cognitive and behavioural therapy are some of the treatments to be investigated, particularly in children and adolescents with cancer. Despite the scarce data in children, Robinson et al. underline the beneficial effect of physical activity interventions and relaxation or mindfulness exercise in the management of fatigue in children and adolescents with cancer.(14) Future research can show whether these beneficial effects can also be obtained in children with IBD.

In conclusion, this dissertation addressed the diagnostic strategy that best selects, out of a group of children with gastrointestinal complaints, those that are most likely to have IBD. Secondly, it provides an attempt to quantify and characterise fatigue in children with IBD.

With regard to the former point, we are confident in the quality of the optimal diagnostic strategy (with CRP, haemoglobin and faecal calprotectin). In the field of IBD-associated fatigue, however, it has become apparent that there is a lack of good quality studies. Measuring the efficacy of both pharmacological and non-pharmacological interventions for fatigue should be a research priority to improve the quality-of-life of children with IBD.

## REFERENCES

1. Diederens K, Hoekman DR, Hummel TZ, de Meij TG, Koot BG, Tabbers MM, et al. The prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in paediatric inflammatory bowel disease, and the relationship with biochemical markers of disease activity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(2):181-8.
2. Ricciuto A, Fish JR, Tomalty DE, Carman N, Crowley E, Popalis C, et al. Diagnostic delay in Canadian children with inflammatory bowel disease is more common in Crohn's disease and associated with decreased height. *Arch Dis Child.* 2018;103(4):319-26.
3. Zaharie R, Tantau A, Zaharie F, Tantau M, Gheorghe L, Gheorghe C, et al. Diagnostic Delay in Romanian Patients with Inflammatory Bowel Disease: Risk Factors and Impact on the Disease Course and Need for Surgery. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):306-14.
4. Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Pittet V, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1744-53; quiz 54.
5. Moon CM, Jung SA, Kim SE, Song HJ, Jung Y, Ye BD, et al. Clinical Factors and Disease Course Related to Diagnostic Delay in Korean Crohn's Disease Patients: Results from the CONNECT Study. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144390.
6. Lasson A, Stotzer PO, Ohman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2015;9(1):26-32.
7. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol MK, Roseth A, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut.* 1999;45(3):362-6.
8. Poullis A, Foster R, Mendall MA, Shreeve D, Wiener K. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15(5):573-4; author reply 4.
9. Haisma SM, van Rheeën PF, Wagenmakers L, Muller Kobold A. Calprotectin instability may lead to undertreatment in children with IBD. *Arch Dis Child.* 2019.
10. Acevedo D, Salvador MP, Girbes J, Estan N. Fecal Calprotectin: A Comparison of Two Commercial Enzymoimmunoassays and Study of Fecal Extract Stability at Room Temperature. *J Clin Med Res.* 2018;10(5):396-404.
11. Whitehead SJ, Ford C, Gama RM, Ali A, McKaig B, Waldron JL, et al. Effect of faecal calprotectin assay variability on the management of inflammatory bowel disease and potential role of faecal S100A12. *J Clin Pathol.* 2017;70(12):1049-56.
12. Yang Z, Clark N, Park KT. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(2):253-62.e2.
13. Holtman GA, Lisan-van Leeuwen Y, Kollen BJ, Norbruis OF, Escher JC, Kindermann A, et al. Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin for Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Primary Care: A Prospective Cohort Study. *Ann Fam Med.* 2016;14(5):437-45.
14. Robinson PD, Oberoi S, Tomlinson D, Duong N, Davis H, Cataudella D, et al. Management of fatigue in children and adolescents with cancer and in paediatric recipients of haemopoietic stem-cell transplants: a clinical practice guideline. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(5):371-8.
15. Rogler G. Top-down or step-up treatment in Crohn's disease? *Dig Dis.* 2013;31(1):83-90.
16. Pirinen T, Kolho KL, Simola P, Ashorn M, Aronen ET. Parent and self-report of sleep-problems and daytime tiredness among adolescents with inflammatory bowel disease and their population-based controls. *Sleep.* 2010;33(11):1487-93.
17. Vogelaar L, van't Spijker A, van Tilburg AJ, Kuipers EJ, Timman R, van der Woude CJ. Determinants of fatigue in Crohn's disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(2):246-51.

18. Minderhoud IM, Oldenburg B, van Dam PS, van Berge Henegouwen GP. High prevalence of fatigue in quiescent inflammatory bowel disease is not related to adrenocortical insufficiency. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1088-93.
19. Jelsness-Jorgensen LP, Bernklev T, Henriksen M, Torp R, Moum BA. Chronic fatigue is associated with impaired health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(1):106-14.
20. Grimstad T, Norheim KB, Kvaloy JT, Isaksen K, Leitaø K, Carlsen A, et al. Conventional treatment regimens for ulcerative colitis alleviate fatigue - an observational cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(10):1213-9.
21. Loftus EV, Feagan BG, Colombel JF, Rubin DT, Wu EQ, Yu AP, et al. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(12):3132-41.
22. Nocerino A, Nguyen A, Agrawal M, Mone A, Lakhani K, Swaminath A. Fatigue in Inflammatory Bowel Diseases: Etiologies and Management. *Adv Ther*. 2020;37(1):97-112.
23. Tojek TM, Lumley MA, Corlis M, Ondersma S, Tolia V. Maternal correlates of health status in adolescents with inflammatory bowel disease. *J Psychosom Res*. 2002;52(3):173-9.
24. Ondersma SJ, Lumley MA, Corlis ME, Tojek TM, Tolia V. Adolescents with inflammatory bowel disease: the roles of negative affectivity and hostility in subjective versus objective health. *J Pediatr Psychol*. 1997;22(5):723-38.
25. Farrell D, Artom M, Czuber-Dochan W, Jelsness-Jorgensen LP, Norton C, Savage E. Interventions for fatigue in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:Cd012005.
26. Stapersma L, van den Brink G, van der Ende J, Szigethy EM, Groeneweg M, de Bruijne FH, et al. Psychological Outcomes of a Cognitive Behavioral Therapy for Youth with Inflammatory Bowel Disease: Results of the HAPPY-IBD Randomized Controlled Trial at 6- and 12-Month Follow-Up. *J Clin Psychol Med Settings*. 2019.
27. Loonen HJ, Grootenhuys MA, Last BF, de Haan RJ, Bouquet J, Derkx BH. Measuring quality of life in children with inflammatory bowel disease: the impact-II (NL). *Qual Life Res*. 2002;11(1):47-56.
28. Werkstetter KJ, Ullrich J, Schatz SB, Prell C, Koletzko B, Koletzko S. Lean body mass, physical activity and quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. *J Crohns Colitis*. 2012;6(6):665-73.
29. Houborg KB, Jensen MB, Rasmussen P, Gandrup P, Schroll M, Laurberg S. Postoperative physical training following colorectal surgery: a randomised, placebo-controlled study. *Scand J Surg*. 2006;95(1):17-22.

## **Appendices**

### **LEKENSAMENVATTING**

## Achtergrond

Inflammatoire darmziekten (in het Engels: Inflammatory Bowel Disease, of IBD) is een groep aandoeningen die gekenmerkt wordt door chronische ontsteking van het maagdarmkanaal, waarbij de ziekte van Crohn (ZvC) en colitis ulcerosa (CU) de meest voorkomende fenotypes zijn. De ontsteking bij de ZvC kan verspreid zijn in de hele maagdarm tractus met een voorkeur voor het meeste distale stuk van de dunne darm, het terminale ileum. CU heeft daarentegen een meer continu aspect van ontsteking in alleen de dikke darm. Zo'n 10% van de patiënten met IBD hebben manifestaties in de dikke darm met overlappende kenmerken van beide fenotypes die niet-geclassificeerde IBD (IBD-unclassified) worden genoemd.

De lichamelijke klachten van patiënten met IBD variëren naargelang de locatie van de ontsteking. Patiënten met de ZvC presenteren zich vaak met chronische buikpijn, gewichtsverlies en diarree. Bij patiënten met CU staat gewichtsverlies minder op de voorgrond. Bij hen is juist rectaal bloedverlies de meest voorkomende klacht. Ongeveer 10% van de patiënten bij wie IBD wordt vastgesteld is jonger dan 19 jaar. In vergelijking met volwassenen presenteren kinderen en jongeren zich vaker met een meer uitgebreide aantasting van het maagdarmkanaal, en hebben ze een groter risico op complicaties in het beloop van de ziekte.

IBD wordt gekenmerkt door afwisselende periodes van ontsteking (opvlamming) en ziekterust (remissie). De onvoorspelbaarheid van de opvlammingen, de frequente ziekenhuisopnames en het chronische gebruik van medicatie hebben een negatieve invloed op het psychosociaal functioneren van patiënten met IBD. Ze kunnen beperkingen ondervinden bij deelname aan sociale activiteiten, op school, en in hun functioneren op het werk.

Een definitieve genezing is vooralsnog niet mogelijk, maar in afwachting daarvan is het doel van pediatrische IBD-zorg gericht op het onder controle houden van ontstekingen en het beperken van de last van de ziekte.

In dit proefschrift worden twee kennishiaten binnen de pediatrisch IBD nader bestudeerd. Het eerste deel is gericht op een snelle en betrouwbare diagnostiek bij kinderen met klachten die kunnen wijzen op IBD, zodat het mogelijk wordt om de darmontstekingen in

een vroeg stadium aan te pakken zonder kinderenodeloos te onderwerpen aan invasieve onderzoeken. In het tweede deel van dit proefschrift wordt het vóórkomen van vermoeidheid bij kinderen met IBD bestudeerd.

### **Deel 1: Selecteren voor endoscopie.**

Voor het bevestigen van de diagnose IBD is een kijkonderzoek (endoscopie) nodig van het bovenste deel van het maagdarmkanaal (slokdarm, maag en twaalfvingerige darm) en het onderste deel van het maagdarmkanaal (endeldarm, dikke darm en het laatste deel van de dunne darm). Hierbij worden weefselstukjes (biopten) afgenomen voor microscopisch onderzoek. Deze test gebeurt doorgaans onder narcose en de patiënt heeft van tevoren een darmspoeling nodig. Aangezien slechts een fractie van de kinderen met maagdarmklachten IBD heeft, is het niet wenselijk om iedereen met klachten te onderwerpen aan dit ingrijpende en tijdrovende onderzoek. Het is voor de huisarts en kinderarts een uitdaging om de juiste kinderen te selecteren voor endoscopie. Een laboratoriumtest waarmee de kans op IBD voorspeld kan worden, biedt mogelijk uitkomst. Bij een ontstekingsproces komen verschillende eiwitten vrij, die gemeten worden in ontlasting, bloed of urine. Voor het screenen op IBD is het logisch om een ontstekingseiwit in de ontlasting te meten. Patiënten met een verhoogde hoeveelheid ontstekingseiwit ondergaan dan een endoscopie, en patiënten met een normale testuitslag hoeven niet aan het ingrijpende onderzoek te worden blootgesteld. Een goede triagetest moet aan een aantal voorwaarden voldoen: de test meet het bedoelde eiwit, de afname en de analyse van het materiaal moet eenvoudig zijn, en de test moet goedkoop en makkelijk beschikbaar zijn. De faecaal calprotectine (FC) test voldoet aan al deze voorwaarden. Het is een ontstekingseiwit dat vrijkomt bij iedere ontsteking waarbij witte bloedcellen betrokken zijn, dus niet alleen bij IBD, maar ook bij bijvoorbeeld darminfecties.

In **hoofdstuk 2** onderzoeken we wat het voor het diagnostisch selectieproces betekent wanneer FC als enige test gebruikt wordt. We beschrijven een cohort van 117 kinderen met chronische diarree en niet-specifieke buikpijn. De behandelende artsen baseerden hun besluit tot endoscopie op de standaardaanpak van dát moment: een combinatie van

klachten, kenmerken bij lichamelijk onderzoek en resultaten van bloedonderzoek. Daarnaast leverden alle deelnemende kinderen een ontlastingsmonster in voor een FC bepaling. Zonder kennis van het resultaat van de FC meting, kreeg 62% van de kinderen die een endoscopie ondergingen de diagnose IBD, en had 38% van de kinderen een negatieve endoscopie. Als de beslissing voor endoscopie zou hebben afgehangen van een verhoogde FC waarde ( $>50 \mu\text{g/g}$ ) en negatieve ontlastingskwaken, dan zou bij 78% van de kinderen die een endoscopie ondergingen de diagnose IBD gesteld zijn. De kinderen met een normale FC uitslag ( $\leq 50 \mu\text{g/g}$ ) zouden geen endoscopie hebben ondergaan, en zouden ook in het eerste half jaar na de FC-test geen IBD ontwikkeld hebben. Er werden met andere woorden geen patiënten met IBD gemist. Ondanks het toevoegen van het FC-resultaat aan het diagnostische selectieproces zouden nog steeds 22% van de kinderen een negatieve endoscopie hebben. Of anders gezegd: de FC-test heeft een hoge sensitiviteit (aantal terecht positieve uitslagen) maar een matige specificiteit (aantal terecht negatieve uitslagen).

In **hoofdstuk 3** vergelijken we een ander ontstekingseiwit (Calgranuline-C, ook wel S100A12) met FC en evalueren we welke van de twee beter is in het voorspellen van IBD. Bij kinderen die zich presenteren met buikklachten die zouden kunnen passen bij IBD, bepalen we zowel het FC als het Calgranuline-C in de ontlasting. Wanneer ze op basis van de klachten, lichamelijk onderzoek, bloed- en stoelgangonderzoek een hoog risico hebben op IBD, worden ze verwezen voor een endoscopisch onderzoek van de darmen. De uitkomst (wel of geen IBD) vergelijken we met de uitslag van het stoelgangonderzoek. Zowel Calgranuline C als FC voorspellen zeer goed het risico op IBD en maken een correcte selectie van kinderen die een endoscopie moeten ondergaan. FC is een test die in veel laboratoria kan uitgevoerd worden. Deze beschikbaarheid vergemakkelijkt het gebruik in de klinische praktijk. Daarom verkiezen we deze test bij het vervolgonderzoek.

Het gebruik van een FC-test is pas zinvol wanneer een arts op basis van een gesprek en lichamelijk onderzoek alleen niet goed kan beslissen of de patiënt een endoscopie moet ondergaan of niet. Als de patiënt bloedverlies bij de stoelgang (rectaal bloedverlies) of huidafwijkingen rond de anus (peri-anale ziekte) heeft, dan zal de FC test niet zoveel meer bijdragen. Bij kinderen met deze alarmsymptomen (in het Engels “red flags”) is een endoscopisch onderzoek (ongeacht de FC uitslag) een logische beslissing. Bij kinderen met

vage buikpijnklachten is deze beslissing lastiger te maken en heeft het gebruik van een triagetest wel zin. Het gebruik van FC als triagetest is meer bepalend bij deze kinderen, omdat de a priori-kans op IBD klein is. Het is deze laatste groep die vaak gezien wordt in de algemene kinderartsenpraktijk en de huisartsenpraktijk.

In hoofdstuk 2 werden patiënten met alarmsymptomen meegenomen in de evaluatie van FC-bepaling in het diagnostisch selectieproces. Daardoor kan het aantal terecht positieve uitslagen hoger zijn en kan het onderscheidend vermogen van de FC test overschat zijn. Daarenboven heeft FC als triagetest een matige specificiteit, bij een afwijkend resultaat is de kans eerder gering dat het om IBD gaat.

In **hoofdstuk 4** verfijnen we de diagnostische selectiestrategie door een groot cohort van kinderen met buikpijnklachten zonder alarmsymptomen te bestuderen. We gebruiken een geoptimaliseerde grenswaarde voor FC en combineren dit met bloedresultaten. De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat bij kinderen met een laag CRP, een normaal hemoglobine niveau en een laag FC, endoscopie kan vermeden worden zonder een geval van IBD te missen. Daarenboven heeft de groep kinderen met een verhoogde FC en verhoogd CRP of hemoglobine een sterke indicatie voor endoscopie, met een laag aantal onterecht gescopieerde kinderen. Anders gezegd, de sensitiviteit van de FC-test blijft hoog in deze groep kinderen en de specificiteit verbetert door het toevoegen van CRP of hemoglobine waarde in de diagnostische beslisboom.

## **Deel 2: Vermoeidheid bij IBD**

De behandeling van een aandoening houdt niet op bij het verminderen of wegnemen van de klachten. Een hoge levenskwaliteit is een belangrijk doel om na te streven in de aanpak van een chronische ziekte. Vermoeidheid is één van de belangrijke klachten die deze levenskwaliteit negatief beïnvloedt. Kinderen met IBD hebben vaak last van vermoeidheid en beschouwen dit in tijden van remissie als één van de meest storende klachten.

Vermoeidheid heeft een negatief effect op het sociaal-emotioneel functioneren, aanwezigheid op school en deelname aan sportactiviteiten. In **hoofdstuk 5** bestuderen we de medische literatuur om te onderzoeken hoe vaak vermoeidheid voorkomt bij



kinderen met IBD, en welke factoren deze vermoeidheid beïnvloeden. De geselecteerde studies verschillen in de manier waarop vermoeidheid wordt bepaald of de ernst van de vermoeidheid wordt gemeten. De meeste studies gebruiken vragenlijsten voor kinderen of voor ouders, of een combinatie van beiden. Eén onderzoek gebruikt een draagbare stappenteller om fysieke activiteit te meten. Door het gebruik van deze verschillende methoden was het niet mogelijk om een betrouwbare prevalentie te berekenen. Uit deze studies blijkt wel dat vermoeidheid moet worden beschouwd als een multifactorieel probleem, waarbij zowel biologische, psychologische als functionele aspecten betrokken zijn.

In **hoofdstuk 6** onderzoeken we de relatie tussen biologische en functionele factoren en het effect op vermoeidheid. We evalueren het effect van bloedarmoede, van ontsteking en van het uithoudingsvermogen op het gevoel van vermoeidheid. Daarnaast werd ook de levenskwaliteit gemeten door een gevalideerde ziekte-specifieke vragenlijst af te nemen. Het uithoudingsvermogen werd gemeten door een 6-minuten wandeltest. De resultaten waren enigszins verrassend. In tegenstelling tot de verwachting hadden de vermoeide en niet-vermoeide groep kinderen een vergelijkbaar hemoglobinegehalte, en vergelijkbare concentratie van faecaal calprotectine en ferritine. Ook het resultaat van de 6-minuten wandeltest was vergelijkbaar tussen beiden groepen. Er was wel een sterke samenhang tussen vermoeidheid en levenskwaliteit: hoe ernstiger de vermoeidheid, hoe lager de gemeten levenskwaliteit.

Concluderend wordt in dit proefschrift overtuigend aangetoond dat het gebruik van de FC-test bijdraagt tot het waarschijnlijker maken van de diagnose IBD, en dat bij kinderen zonder alarmsymptomen de triage nog beter wordt als daar een CRP en een hemoglobinemeting aan worden toegevoegd. Het aandeel IBD-negatieve endoscopieën wordt door dit diagnostische selectieproces beduidend kleiner.

Ondanks de grote impact van vermoeidheid op het dagelijks leven van kinderen met IBD is er nog weinig bekend over oorzaken en effectieve behandelingen. Het onderzoeken van (niet-) medicamenteuze interventies zou daarom een onderzoeksprioriteit moeten worden om de levenskwaliteit bij kinderen met IBD te verbeteren.





## **Appendices**

DANKWOORD

## Dankwoord

Dit proefschrift had nooit tot stand kunnen komen zonder de bijdrage en steun van velen. Een bijzonder woord van dank gaat uit naar de volgende personen:

Mijn promotor, dr. P.F. van Rheeën. Beste Patrick, ik begon als nieuwe fellow net wanneer jij je proefschrift ging afleggen. Toen kon ik me nog niet echt voorstellen wat voor een traject daaraan voorafgaat. Zowel tijdens mijn opleiding tot kinder-MDL arts als bij het begeleiden van mijn proefschrift heb ik ontzettend veel geleerd van jou, niet alleen als arts, maar ook als onderzoeker en als mens. Je daagde me uit en leerde me in vraag te stellen wat vanzelfsprekend scheen. Wanneer de berg werk ondoorgroendelijk leek, toonde je het pad, waardoor ingewikkelde zaken minder complex werden en er terug overzicht kwam. Dank je wel voor je vertrouwen, je onvoorwaardelijke steun en je vriendschap.

Mijn promotor, prof. dr. H. J. Verkade. Beste Henkjan, tijdens mijn eerste sollicitatiegesprek in het UMCG maakte ik al kennis met je directe maar oprechte vragen. Niet alleen gedurende mijn opleiding maar ook bij mijn proefschrift begeleiding zorgden net deze vragen voor uitstekende leermomenten. Je analytisch denken “ik ben een man, dus ik moet het mij simpel voorstellen” maakte de wirwar van gedachten weer helder. De regelmatige overlegmomenten brachten me telkens weer op het juiste spoor als ik aan het afdwalen was. Bedankt voor je enthousiasme en opheldering, dat gaf me elke keer opnieuw de energie om verder te gaan.

Graag wil ik de leden van de leescommissie, Prof. dr. J.C. Escher, Prof. dr. G. Dijkstra en Prof. dr. A.A.E. Verhagen bedanken voor het beoordelen van dit proefschrift.

Grote dank gaat uit naar alle patiënten en hun familieleden die bereid waren om mee te werken aan de onderzoeken in dit proefschrift.

Tijdens dit traject heb ik met verschillende arts-onderzoekers samengewerkt: Andrea, Wybrich, Anke en Nanja.

Anke, het was heel leuk samenwerken aan de CACATU studie! Je gedrevenheid en opgewektheid bleken altijd heel aantekelijk, je inzicht en je hulp wanneer jij allang klaar was met je proefschrift, waren een grote steun. Ik ben heel erg blij dat je vandaag als paranimf naast me staat!

Andrea, ik leerde je eerst kennen als diegene die herkenbare en hilarische stukjes schreef over de ervaringen als co in het ziekenhuis, en vervolgens tijdens je wetenschappelijke stage bij ons op de afdeling. Mede door jouw enthousiasme kende het FAECES onderzoek een succesvolle start. Wybrich, met je Noord-Nederlandse roots en je opleiding in België bracht jij mijn twee werelden bij elkaar, jij nam de fakkel over en werkte het FAECES onderzoek verder af.

Nanja, jij kruiste mijn pad en bracht opnieuw vaart in het proefschrift-traject. We werkten samen aan het POPEYE protocol en door jouw kordate aanpak was er ook geld om het POPEYE onderzoek daadwerkelijk uit te voeren. Hartelijk dank voor je durf en doorzettingsvermogen. Ik kijk uit naar jouw proefschrift!

FAECES en CACATU onderzoekers, Obbe Norbruis (ISALA), Thalia Hummel (MST), Zehre Yuksel (ZGT), Lidy van Overbeek (Treant Emmen), Jenneke Homan (Deventer ZH), Stefan van Dorth (Tjongerschans), Tjalling de Vries (MCL), Gieneke Gonera (WZA), Arvid Kamps (Martini), Renate Schulenberg (OZG), Stefanie van Biervliet (UZ Gent), Hilde Knockaert (ADR), Bas Delsing (Treant Hogeveen), Marlon Wilsterman (Nij Smellinghe), Mark Claeys (St Vincentius), Gerda Meppelink (Treant Stadskanaal), heel erg bedankt voor jullie hulp bij het aanmelden van alle deelnemers.

Ella Roelant, hartelijk dank voor jouw heldere expertise en de statistische inzichten bij het POPEYE stuk.

De collega's van UZ-Gent, Miriam, Ruth, Stephanie en Saskia. Stephanie, dankzij jouw bijdrage werd CACATU ook in België een groot succes! Saskia, je begeleidde de studenten voor het Popeye onderzoek in Gent waardoor een grote groep patiënten kon deelnemen. Je bent een voorbeeld van gedreven efficiëntie, en tegelijk een steun en luisterend oor. Niet alleen professioneel maar ook buiten de ziekenhuissfeer is het altijd gezellig om met jou af te spreken. Ik kijk uit naar nog meer tuinfeestjes en gezamenlijke congressen.

Oud collega's van het UMCG: Rene Scheenstra, Frank Bodewes, Anneke, Greetje, Nienke, Alie, Tietie, Bert en Hubert en nog heel veel meer mensen. Met heel veel plezier denk ik terug aan mijn opleidingstijd in Groningen. Het was een heel intense en leerrijke periode en een stevige basis voor mijn vorming als kinder-MDL arts.

## Dankwoord

Collega's van het UZA, Prof. dr. Stijn Verhulst, het team van kinderartsen, verpleging en paramedici. Het is een privilege om in zo een inspirerende en enthousiaste omgeving te kunnen werken. Ook een speciaal woord van dank aan de OK-ploeg: Ellen, Gerd, Liesbet, Els, en alle collega's van de buitendienst, meermaals moesten jullie mijn verzuchtingen aanhoren, maar jullie enthousiasme maakte van elke vrijdag een topdag!

Kinderarts-MDL collega's Nicolette en Ann. Jullie hebben allebei op uiteenlopende manieren een verschil gemaakt bij dit proefschrift: het includeren van patiënten, het uitvoeren van de literatuurstudie en het nalezen van teksten. Het is daarnaast ook heel prettig werken met jullie, jullie zijn topcollega's! Nicolette, geweldig dat je vandaag ook naast me staat als paranimf, zo is de cirkel Groningen-Antwerpen helemaal rond.

Prof.dr J.Taminiau. Beste Jan, je kritische opmerkingen en je interesse in de voortgang van mijn proefschrift waren meer dan eens een hele steun wanneer de klinische taken weer de overhand dreigden te nemen.

Dank aan de studenten Britt en Maartje voor het afnemen van de looptest in het UZA en Lieselot, Laura en Lieselot voor de inclusies in UZ Gent.

Gabry en Froilan. Hartelijk dank voor het nalezen van de introductie en de literatuurstudie en de tips bij het maken van de videopresentatie van hoofdstuk 4 voor Pediatrics: "Beter een goede buur dan een verre vriend" vat het helemaal samen.

Lieve Nele en Wil, Leo en Marguérite. We zijn altijd welkom bij jullie en meer dan eens kunnen we beroep doen op jullie voor de opvang van de kinderen. Bedankt voor jullie morele steun de afgelopen jaren. Het is een fijne gedachte te weten dat we altijd op jullie kunnen rekenen.

Liefste mama en papa. Jullie hebben me de mogelijkheid gegeven om mij te ontwikkelen tot de persoon die ik nu ben. Jullie leerden me dat als je iets wil, je ervoor moet gaan, ongeacht de a priori kansen of de statistische probabiliteiten. Jullie leerden me om hard te werken, respect te hebben voor alles en iedereen, en vooral om altijd jezelf te blijven. Ik hoop dat ik ook aan jullie kleinkinderen dezelfde waarden kan doorgeven.

Liefste mémé, hoe verschillend was jouw jeugd tegenover die van mijn kinderen. Je gaat gezwind door het leven, ook al ben je ondertussen 90 jaar. Ik herinner me dat ik als

vijfjarige jou met gemak spijkers zag slaan in ons houten bankje in de boomhut: Je liet me zien dat er niet zoiets bestaat als een meisjesklus of een jongensklus.

Lieve Pieter-Jan, Maarten, Ruben en Annelien, het boekje is nu eindelijk af. Jullie lach, jullie knuffels, grappen en apestreken plaatsen alles weer in perspectief. Ik ben heel trots en dankbaar jullie mama te mogen zijn.

Allerliefste Roel, dank je wel dat je er altijd voor mij bent. Dat je mijn donderwolken erbij neemt, dat je er steeds in slaagt om de zon er weer door te laten breken. Dat wanneer het chaos is in mijn hoofd, jij ondertussen ons gezin en huishouden strak in de pas houdt. Het is ook door jou dat ik hier nu sta. Dat we nog vele jaren leven en liefde mogen delen.





## **Appendices**

### **CURRICULUM VITAE**

Els Van de Vijver werd op 29 maart 1977 geboren in Wilrijk, België. In 1995 behaalde ze haar diploma secundair onderwijs aan het Onze-Lieve-Vrouw-Instituut te Antwerpen, waarna ze geneeskunde ging studeren aan de Universiteit Antwerpen. Na het behalen in 2002 van haar artsen diploma met grootste onderscheiding, begon ze aan haar opleiding kindergeneeskunde. Ze liep stage op de afdeling kindergeneeskunde in achtereenvolgens het H. Hart ziekenhuis in Lier, het MUMC in Maastricht en het KPK ziekenhuis in Antwerpen en tenslotte haar laatste twee jaar in het Universitair Ziekenhuis Antwerpen onder leiding van Prof.dr J.Ramet. Van mei 2008 tot januari 2010 specialiseerde ze zich tot kinderarts maag-darm-leverziekten in het Beatrix kinderziekenhuis/UMCG in Groningen. Sinds mei 2010 werkt ze als senior staflid kinderarts maag-darm-leverziekten op dienst kindergeneeskunde van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen.

## **Appendices**

### **LIST OF PUBLICATIONS**

**Van de Vijver E**, Heida A, Ioannou S, Van Biervliet S, Hummel T, Yuksel Z, Gonera-de Jong G, Schulenberg R, Muller Kobold A, Verkade HJ, van Rheeën PF; CACATU consortium. Test Strategies to Predict Inflammatory Bowel Disease Among Children With Nonbloody Diarrhea.

*Pediatrics*. 2020 Aug;146(2):e20192235.

**Van de Vijver E**, Van Gils A, Beckers L, Van Driessche Y, Moes ND, van Rheeën PF. Fatigue in children and adolescents with inflammatory bowel disease.

*World J Gastroenterol*. 2019 Feb 7;25(5):632-643.

Brands MR, **Van de Vijver E**, Haisma SM, Heida A, van Rheeën PF. No association between abdominal pain and Dientamoeba in Dutch and Belgian children.

*Arch Dis Child*. 2019 Jul;104(7):686-689.

Heida A, **Van de Vijver E**, van Ravenzwaaij D, Van Biervliet S, Hummel TZ, Yuksel Z, Gonera-de Jong G, Schulenberg R, Muller Kobold A, van Rheeën PF; CACATU consortium. Predicting inflammatory bowel disease in children with abdominal pain and diarrhoea: calgranulin-C versus calprotectin stool tests.

*Arch Dis Child*. 2018 Jun;103(6):565-571.

Van Den Abeele J, Rayyan M, Hoffman I, **Van de Vijver E**, Zhu W, Augustijns P. Gastric fluid composition in a paediatric population: Age-dependent changes relevant for gastrointestinal drug disposition.

*Eur J Pharm Sci*. 2018 Oct 15;123:301-311.

Van Gils AJM, van Gijlswijk S, Taminiau JAJM, Marchau F, **Van De Vijver E**. Recurrent pericarditis as an extra-intestinal manifestation of ulcerative colitis in a 14-year-old girl.

*Clin Case Rep*. 2018 Jun 22;6(8):1538-1542.

Wauters L, Smets F, De Greef E, Bontems P, Hoffman I, Hauser B, Alliet P, Arts W, Peeters H, Van Biervliet S, Paquot I, **Van de Vijver E**, De Vos M, Bossuyt P, Rahier JF, Dewit O, Moreels T, Franchimont D, Muls V, Fontaine F, Louis E, Coche JC, Baert F, Paul J, Vermeire S, Veereman G. Long-term Outcomes with Anti-TNF Therapy and Accelerated Step-up in the Prospective Pediatric Belgian Crohn's Disease Registry (BELCRO).

*Inflamm Bowel Dis*. 2017 Sep;23(9):1584-1591.

Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Day AS, Fagerberg UL, Henderson P, Leach ST, Perminow G, Mack D, van Rheeën PF, **van de Vijver E**, Wilson DC, Reitsma JB, Berger MY. Use of Laboratory Markers in Addition to Symptoms for Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children: A Meta-analysis of Individual Patient Data.

*JAMA Pediatr.* 2017 Oct 1;171(10):984-991.

Heida A, **Van de Vijver E**, Muller Kobold A, van Rheeën P. Selecting children with suspected inflammatory bowel disease for endoscopy with the calgranulin C or calprotectin stool test: protocol of the CACATU study.

*BMJ Open.* 2017 May 29;7(5):e015636.

Alves MM, Halim D, Maroofian R, de Graaf BM, Rooman R, van der Werf CS, **Van de Vijver E**, Mehrjardi MY, Aflatoonian M, Chioza BA, Baple EL, Dehghani M, Crosby AH, Hofstra RM. Genetic screening of Congenital Short Bowel Syndrome patients confirms CLMP as the major gene involved in the recessive form of this disorder.

*Eur J Hum Genet.* 2016 Nov;24(11):1627-1629.

Degraeuwe PL, Beld MP, Ashorn M, Canani RB, Day AS, Diamanti A, Fagerberg UL, Henderson P, Kolho KL, **Van de Vijver E**, van Rheeën PF, Wilson DC, Kessels AG. Faecal calprotectin in suspected paediatric inflammatory bowel disease.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Mar;60(3):339-46.

Verhulst SL, **Van de Vijver E**. An adolescent with recurrent cough and vomiting.

*J Paediatr Child Health.* 2015 Nov;51(11):1139, 1140

Hindryckx P, Amininejad L, **Van De Vijver E**, Bossuyt P; Belgian Group for IBD Research and Development. Belgian recommendations for the management of anemia in patients with inflammatory bowel disease.

*Acta Gastroenterol Belg.* 2014 Sep;77(3):333-44.

Sabato V, **Van De Vijver E**, Hagendorens M, Vrelust I, Reyniers E, Fransen E, Bridts C, De Clerck L, Mortier G, Valent P, Ebo D. Familial hypertryptasemia with associated mast cell activation syndrome.

*J Allergy Clin Immunol.* 2014 Dec;134(6):1448-1450.e3.

Abdelgabar A, Wojciechowski M, **Van de Vijver E**, Ruppert M, Hubens G, Balliu L, Creytens D, Vaneerdeweg W. Ectopic pancreatic tissue at the umbilicus in childhood: a case report and review of the literature.

*Acta Chir Belg.* 2013 Nov-Dec;113(6):452-4.

**Van de Vijver E**, Schreuder AB, Cnossen WR, Muller Kobold AC, van Rheeën PF; North Netherlands Pediatric IBD Consortium. Safely ruling out inflammatory bowel disease in children and teenagers without referral for endoscopy.

*Arch Dis Child.* 2012 Dec;97(12):1014-8.

**Van de Vijver E**, Desager K, Mulberg AE, Staelens S, Verkade HJ, Bodewes FA, Malfroot A, Hauser B, Sinaasappel M, Van Biervliet S, Behm M, Pelckmans P, Callens D, Veereman-Wauters G. Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jul;53(1):61-4.

van Rheeën PF, **Van de Vijver E**, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis.

*BMJ.* 2010 Jul 15;341:c3369.

Pels LP, **Van de Vijver E**, Waalkens HJ, Uitentuis J, JGonera-de ong G, van Overbeek LA, Norbruis OF, Rings EH, van Rheeën PF. Slow hematological recovery in children with IBD-associated anemia in cases of "expectant management".

*J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Dec;51(6):708-13.

Smiers FJ, **Van de Vijver E**, Delsing BJ, Lankester AC, Ball LM, Rings EH, van Rheeën PF, Bredius RG. Delayed immune recovery following sequential orthotopic liver transplantation and haploidentical stem cell transplantation in erythropoietic protoporphyria.

*Pediatr Transplant.* 2010 Jun;14(4):471-5.